

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
DÉPARTEMENT DE CHIRURGIE

FACULTÉ DE MÉDECINE
PROFESSEUR R. MÉGEVAND

Complications digestives en transplantation rénale

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Robert COUGN

de

Vernier (Genève)

Thèse N° 3486

GENÈVE
Imprimerie Cosmos
1976

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
DÉPARTEMENT DE CHIRURGIE

FACULTÉ DE MÉDECINE
PROFESSEUR R. MÉGEVAND

Complications digestives en transplantation rénale

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Robert COUGN

de

Vernier (Genève)

Thèse N° 3486

GENÈVE
Imprimerie Cosmos
1976

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur René Mégevand, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 9 février 1976.

Le doyen :

William Geisendorf

Thèse No 3486



J'adresse mes vifs remerciements au professeur R. Mégevand qui m'a permis de réaliser ce travail et dont les conseils furent pour moi d'une grande aide.

A MES PARENTS

A MA FEMME

Introduction

La transplantation rénale est actuellement une intervention bien connue et pratiquée depuis une vingtaine d'années. Les suites immédiates et lointaines en sont également bien étudiées.

Les malades atteints d'insuffisance rénale terminale et pris dans un programme de transplantation risquent des complications en relation avec leur maladie de base ou avec les réactions causées par l'organe greffé. Ils sont cependant exposés à d'autres complications, en relation cette fois-ci avec les traitements auxquels ils sont soumis.

La présente étude vise à démontrer l'importance des complications digestives dans la morbidité et la mortalité des transplantés rénaux à partir d'une série de transplantations faites à Genève. Une comparaison est ensuite faite avec d'autres publications.

Malades et méthodes

De novembre 1970 à mars 1975, 54 patients consécutifs sont entrés dans le programme de transplantation rénale du Département de chirurgie, Hôpital cantonal de Genève. L'étude est poursuivie jusqu'en juillet 1975, soit 4 mois après la dernière greffe.

Cinquante sujets ont reçu une première homogreffe et 4 ont reçu deux homogreffes successivement. L'âge des patients au moment de la greffe varie entre 16 et 53 ans. Le groupe est constitué de 33 hommes et 21 femmes. Cinquante-cinq reins proviennent de cadavres et 3 de donneurs vivants apparentés. Les affections rénales de base de ces patients se répartissent selon le tableau 1.

Glomérulonéphrite	30
Pyélonéphrite	9
Reins polykystiques	4
Néphrite interstitielle	2
Syndrome d'Alport	2
Glomérulosclérose diabétique	1
Syndrome hémolytique urémique	1
Hypertension artérielle maligne	1
Autres	4
	54

Tabl. 1 Affection rénale de base

Parmi les affections mentionnées sous "Autres" dans le tableau 1, on relève le cas d'un homme jeune ayant subi une néphrectomie droite à la suite d'un éclatement traumatique; il s'est avéré ensuite que le rein gauche était aplasique. Deux autres patients souffraient de pyélonéphrite chronique due à un reflux par malformation congénitale de la jonction uretéro-vésicale.

Les transplantations ont été faites après une période d'hémodialyse allant de 1 mois à 6 ans. La voie d'abord chirurgical de choix a été par une incision arciforme de la fosse iliaque droite en extrapéritonéal. Neuf patients ont subi une binéphrectomie simultanément à la greffe (cas avec hypertension artérielle grave ou infections urinaires récurrentes). Il a été pratiqué dans ces cas une incision de la fosse iliaque droite et une autre

incision dans le flanc gauche, toujours en extrapéritonéal. Quatre patients ont eu une incision médiane avec ouverture du péritoine; il s'agit de cas où la binéphrectomie a été réalisée antérieurement à la greffe.

La thérapeutique immunosuppressive consiste en méthylprednisolone, immunoglobines antilymphocytaires d'origine équine et azathioprine. Les doses élevées au début sont progressivement réduites; elles sont à nouveau élevées lors du traitement des crises de rejet de la greffe. L'irradiation du greffon (télécobalt) a été appliquée chez 19 patients dans le cours d'un traitement de rejet.

La détermination des taux de bilirubine, transaminases SGO et SGP et phosphatase alcaline est faite au Laboratoire central de l'Hôpital cantonal de Genève. Sur les 12 cas décédés, 11 ont fait l'objet d'une autopsie (Institut de pathologie, Genève).

Résultats

Au mois de juillet 1975, des 54 patients ayant subi une ou deux transplantations rénales, 31 vivent avec un greffon fonctionnel, 11 ont été repris dans un programme d'hémodialyse chronique (dont 10 ont subi l'ablation du greffon non fonctionnel), 12 sont décédés.

Il a été relevé 46 complications digestives chez 40 patients, dont 18 graves et 28 bénignes, sans traduction clinique pour ces dernières (tableau 2).

Ulcère gastro duodéal		5
Gastrite érosive et autre hémorragie digestive		2
Candidose œsophagienne		1
Colite		0
Occlusion intestinale		2
Ileus paralytique		2
Pancréatite		0
Hépatite		
AgAu positif	4	
AgAu négatif	2	6
Perturbation asymptomatique des tests hépatiques		28
		46

Tabl. 2 Complications digestives

Des 12 patients décédés, 2 l'ont été des suites directes d'une complication digestive: un cas de cirrhose hépatique sur hépatite sérique et maladie alcoolique du foie et un cas d'ulcère duodéal compliqué d'une diathèse hémorragique (décédé après deux interventions chirurgicales).

D'autres complications ont été découvertes lors de l'autopsie des patients décédés sans qu'il y ait eu de manifestations cliniques suggestives auparavant (tableau 3).

Il a été démontré que si l'on examine la répartition chronologique des complications en général survenant après une transplantation rénale, la moitié se produit dans le premier mois et les 2/3 dans les six premiers mois (5). Si l'on considère les complications

Ulcère gastro-duodéal aigu	4
Gastrite érosive et autre hémorragie digestive	3
Candidose œsophagienne	2
Pancréatite	1
	10

Tabl. 3 Complications découvertes à l'autopsie

digestives graves (exception faite des cas présentant une perturbation asymptomatique des tests hépatiques), il apparaît que la majorité survient dans le premier semestre. A titre comparatif, la même observation est faite pour les rejets définitifs du greffon nécessitant la reprise en hémodialyse ou les décès en général (tableau 4).

	Nombre Patients	Mois après la greffe						
		0-1	2-3	4-6	7-12	13-24	25-36	36 et plus
Ulcère gastro-duod.	5	3	1	1				
Gastrite érosive et autre hémorr. dig.	2	1		1				
Candidose œsoph.	1		1					
Occlusion	2	1		1				
Ileus	2	1			1			
Hépatite AgAu pos.	4		1	1		1	1	
AgAu nég.	2	2						
Total	18	8	3	4	1	1	1	
Reprise hémodialyse	14	6	3	4		1		
Décès	12	4	3	1	3	1		

Tabl. 4 Répartition chronologique des complications

Il a été pratiqué 9 interventions chirurgicales chez 8 patients lors du traitement d'une complication digestive (tableaux 5 et 6).

Ulcère gastro-duodénal	5
Occlusion intestinale	2
Ileus paralytique	1

Tabl. 5 Complications nécessitant une intervention chirurgicale

Résection gastrique	4
Pyloroplastie et vagotomie	2
Résection de brides ou drainage d'abcès	3

Tabl. 6 Interventions chirurgicales

Ulcère gastro-duodénal et gastrite érosive

Pour les affections du tube digestif proximal survenant après la transplantation, le premier symptôme décidant des investigations a été la douleur dans 10 cas et l'hémorragie digestive dans 3 cas. Les examens pratiqués ont été le transit baryté ou l'endoscopie. Les résultats sont décrits dans le tableau 7.

	<i>Transit baryté</i>	<i>Endoscopie</i>
Hernie hiatale	2	—
Ulcère gastro-duodénal	2	3
Candidose œsophagienne	1	—
Gastrite érosive	—	2
Examen négatif	2	3

Tabl. 7 Résultats obtenus selon le mode d'investigation

Dans un cas où les deux examens ont été faits successivement, le transit baryté est resté négatif alors que l'endoscopie a montré une image d'ulcère bulbaire.

Parmi les 8 affections graves du tube digestif proximal découvertes (ulcère, gastrite érosive, candidose), 6 se sont manifestées au cours d'un traitement de rejet du greffon; les 2 autres ne sont pas en relation avec un tel traitement. Des 8 patients présentant ces complications, 5 n'ont signalé aucun symptôme avant la transplantation; 3 en avaient déjà souffert (2 ont été investigués et 1 opéré avant la greffe).

Le traitement de l'ulcère gastro-duodénal a été chirurgical d'emblée. La pyloroplastie associée à la vagotomie tronculaire a été pratiquée chez 2 patients. L'un a survécu une année après cette intervention et est décédé des suites d'une hépatite. A l'autopsie, on a constaté une gastrite érosive. L'autre a dû être réopéré un mois plus tard pour su-

ture d'un ulcère duodénal et résection gastrique. Il est décédé le lendemain de cette deuxième intervention dans un tableau de coagulopathie de consommation. Chez les 3 autres patients du groupe des ulcères, la résection gastrique a été pratiquée; les suites opératoires ont été sans particularité et il n'y a pas eu de récurrence.

Sept patients ont présenté une pathologie du tube digestif proximal avant la greffe rénale (hernie hiatale 1, hypersécrétion gastrique 3, ulcère 1, douleur épigastrique 2). Des investigations ont été conduites chez 6 (test de Kay, transit baryté). Un traitement médical a été prescrit dans 3 cas (hernie hiatale 1, hypersécrétion gastrique 1, douleur sans pathologie organique ou fonctionnelle 1). Parmi ces derniers, un patient a présenté une complication après la transplantation (hémorragie sur gastrite érosive). Trois patients ont subi une pyloroplastie associée à la vagotomie pour une pathologie découverte avant la greffe (ulcère 1, hypersécrétion gastrique 2). Un patient de ce groupe a fait une complication après la greffe (hémorragie sur gastrite érosive). Un patient présentant une symptomatologie de plusieurs années attribuée à une gastrite n'a pas été investigué. Après la transplantation, il a dû être opéré d'un ulcère gastrique.

Sur la totalité des cas d'ulcère gastrique et gastrite érosive diagnostiqués du vivant des malades ou découverts à l'autopsie (11 cas au total), l'évidence d'inclusions à virus cytomégalique n'a été faite que dans un seul cas (patient décédé d'hémorragie cérébrale; découverte à l'autopsie d'un ulcère duodénal aigu avec inclusions à virus cytomégalique).

Candidose œsophagienne

Une infection à *Candida albicans* est notée chez 13 patients parmi le groupe de transplantés, pour la majorité à localisation oro-pharyngée. Trois patients ont eu une atteinte œsophagienne dont l'une a été diagnostiquée par un transit baryté. Les deux autres cas sont des découvertes d'autopsie chez des malades décédés dans un état de septicémie.

Occlusion mécanique

Deux patients ont présenté une occlusion intestinale. Dans l'un des cas, il s'agit d'une patiente ayant subi une binéphrectomie une année auparavant (incision médiane et ouverture du péritoine). Le traitement a consisté en une laparotomie et section d'une bride située à l'angle splénique. L'autre cas est celui d'un abcès pelvien avec fixation de l'intestin grêle. L'intervention a été une laparotomie avec libération du grêle et drainage de l'abcès.

Ileus paralytique

Il s'est présenté chez 2 patients. Chez le premier, il s'est agi d'un phlegmon urinaire survenant peu de temps après la transplantation. La reprise du transit s'est faite après drainage de l'abcès. Chez le deuxième, l'ileus est survenu dans les suites immédiates d'une binéphrectomie pratiquée par voie médiane et ouverture du péritoine (motivée par une hypertension artérielle non jugulée une année après la greffe rénale). Le traitement

conservateur a permis la reprise du transit.

Pancréatite

Un cas de pancréatite est signalé chez un patient. Il s'agit d'une mise en évidence post-mortem de lésions de pancréatite aiguë avec stéatonecrose chez un homme décédé 13 mois après la greffe rénale d'une nécrose hépatique sérique et maladie alcoolique du foie associée à une septicémie.

Hépatite

Avant la transplantation, 4 patients ont eu une hépatite durant la période d'hémodialyse (recherche de l'antigène australien positive dans 3 cas). Il n'a pas été noté de complication après la greffe.

Six patients ont eu une hépatite après la greffe rénale (recherche de l'antigène australien positive dans 4 cas). L'affection s'est déclarée chaque fois que le traitement immunosuppresseur était renforcé (période suivant immédiatement la greffe ou traitement d'une crise de rejet). Un seul des 6 patients est décédé des suites de l'affection hépatique (cas déjà cité de nécrose hépatocellulaire sur hépatite sérique et maladie alcoolique du foie, pancréatite aiguë et septicémie). Le décès est survenu 12 mois après le diagnostic de l'hépatite (antigène australien présent).

Perturbation de la biologie hépatique

Une élévation d'un ou plusieurs paramètres de la biologie hépatique est démontrée chez 28 patients sans que des signes cliniques de lésions hépatiques soient présents. Ces perturbations surviennent sans relation avec une hépatite (clinique ou biologique) déclarée avant ou après ces constatations. Elles sont fugaces ou peuvent persister plusieurs mois avant un retour des valeurs biologiques dans les limites normales. La recherche répétée de l'antigène australien est restée négative dans chaque cas. Ces 28 patients ne présentent pas une fréquence augmentée de complications rénales ou digestives après la greffe par rapport à l'ensemble du groupe des transplantés.

Une infection à virus cytomégalique a été prouvée chez 8 patients des 54 faisant partie de l'étude (élévation du taux d'anticorps ou mise en évidence du virus par culture). Parmi ces 8, un seul a présenté une atteinte digestive certaine (inclusions virales découvertes sur le bulbe duodénal à l'autopsie). Deux autres ont eu une altération asymptomatique de la biologie hépatique.

Discussion

Parmi les 54 patients du groupe étudié, 15 ont présenté 18 complications digestives majeures (ulcère, gastrite érosive, candidose, occlusion, ileus, hépatite). Dix sont actuellement vivants (dont 8 avec un greffon fonctionnel) et 5 sont décédés (dont 2 des suites directes d'une complication digestive).

L'incidence de l'ulcère gastro-duodénal sur une population prise sans discrimination a été estimée à 2,5 % (3). Dans cette série de transplantés, elle atteint 9,2 %. L'absorption de doses parfois élevées de corticostéroïdes est un facteur prédisposant (9, 13). A l'appui de cette hypothèse, on trouve que la majorité des ulcères s'est déclarée alors que les doses de corticostéroïdes étaient élevées. La même constatation est valable pour les cas de gastrite érosive.

Le premier symptôme investigué a été le plus souvent la douleur. Cette détection précoce a permis de reconnaître les lésions avant l'apparition de graves hémorragies. D'autres séries insistent également sur la fréquence de l'ulcère et de l'hémorragie digestive chez les transplantés rénaux (8, 16). Tous les cas d'ulcère ont eu un traitement chirurgical rapidement après la preuve de la lésion. La résection gastrique a été le traitement de choix. Des 5 patients qui ont eu une pyloroplastie associée à la vagotomie (intervention pratiquée avant ou après la transplantation), 3 ont eu de nouvelles hémorragies digestives après la greffe. Une chirurgie radicale semble donc être la meilleure technique mettant les patients à l'abri d'une récurrence.

Il a déjà été souligné qu'après une intervention par voie médiane avec ouverture du péritoine et manipulation des viscères, il existe une prédisposition à une pancréatite par traumatisme du pancréas ou à la constitution de brides, sources d'occlusions intestinales (1, 12). Le seul cas de pancréatite aiguë rencontré dans cette série avait subi une intervention pour ulcère une année auparavant. Il présentait cependant d'autres causes favorisantes (maladie alcoolique du foie, cirrhose) et la pancréatite a été une découverte post-mortem. Les autres causes de pancréatite décrites chez les greffés sont l'urémie, l'hyperparathyroïdisme, l'atteinte toxique de certains médicaments (corticostéroïdes, azathioprine, chlorothiazide), les infections et les calculs biliaires (6, 12).

L'occlusion sur bride a été retrouvée chez l'un des deux cas d'occlusion mécanique. Les troubles de la motilité intestinale sont souvent associés à une complication septique de voisinage. Le drainage permet une reprise du transit.

Le porteur d'une greffe rénale est particulièrement exposé au risque de l'hépatite virale. En effet, les occasions de contracter la maladie lui sont fréquentes : hémodialyse avant la greffe, transfusions, médication immunosuppressive intensive (2, 17, 18). Les cas décrits de cette série (hépatite survenant après la greffe), se sont manifestés alors que

les doses des immunosuppresseurs étaient particulièrement élevées. Le pronostic a été en général favorable tant sur le plan vital que sur le plan de la fonction du greffon.

Une perturbation infraclinique de la biologie hépatique est fréquemment rencontrée alors que la recherche de l'antigène australien reste négative. Cela est également souligné dans une autre étude (1). D'autres agents provoquant une atteinte hépatique ont été décrits chez les transplantés. Nous citerons l'infection à cytomégalo-virus et à *Candida albicans*, l'action toxique de l'azathioprine; il a enfin été rapporté l'effet sensibilisateur de l'halothane, anesthésique fréquemment utilisé (7, 10, 14, 15, 19). Le but de cette étude n'est pas de souligner la responsabilité de l'un ou l'autre de ces agents. Il convient seulement de remarquer qu'ils sont fréquemment rencontrés chez les transplantés.

On décrit dans la littérature des cas d'affections du colon chez les greffés (diverticulaire, colite segmentaire ou ulcère isolé) (4, 11). Il ne s'en trouve pas dans la présente étude.

Il ressort généralement que la cause principale des décès survenant chez les transplantés rénaux est constituée par les états septiques de toutes origines (5, 16). Les complications digestives sont quant à elles également responsables d'un certain taux de mortalité. Les résultats du groupe de Genève sont résumés dans la figure 1. Une comparaison est faite avec les groupes de Zurich (5) et Birmingham, Alabama (USA) (1).

Dans une série publiée à Boston, les hémorragies digestives sont un facteur causant la mort de 12 parmi 62 patients décédés faisant partie d'un groupe de transplantés rénaux (8). Le danger des hémorragies digestives est ainsi souligné.

Parmi les 11 autopsies de la série de Genève, il a été trouvé 7 cas présentant des ulcérations ou érosions aiguës de la muqueuse du tube digestif. Ces lésions n'avaient provoqué aucune symptomatologie chez leurs porteurs alors qu'ils étaient encore en vie. Il s'agit vraisemblablement d'altérations terminales chez des sujets décédés de septicémie. L'étude de Boston déjà citée (8) mentionne que de telles lésions sont présentes dans 40 à 50 % des cas autopsiés parmi les transplantés. Une autre observation souligne la fréquence des ulcérations et érosions aiguës terminales reconnues à l'autopsie sans que l'histoire clinique les mentionne. Durant l'année 1974, 1101 autopsies ont été pratiquées à l'Institut de pathologie de Genève (cas provenant des divers services de l'Hôpital cantonal). Il a été trouvé 61 cas d'ulcère aigu de l'estomac ou du duodénum, dont 60,6 % n'avaient pas été signalés par le clinicien.

COMPARAISON DES COMPLICATIONS DIGESTIVES DANS TROIS GROUPES

(pourcentage du total des patients de chaque groupe)

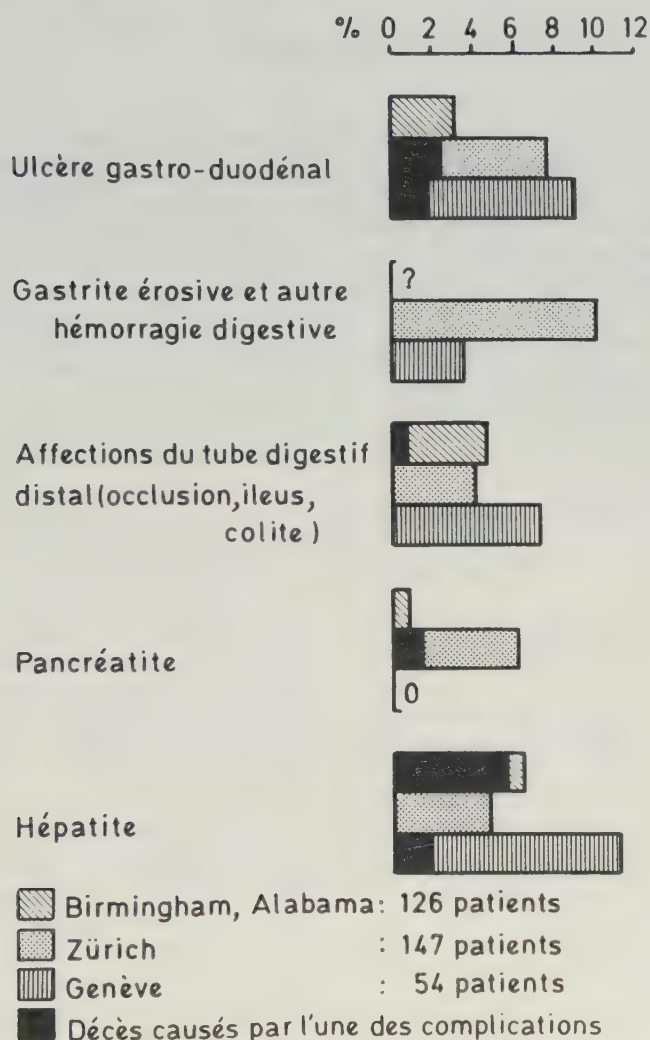


Figure 1

Résumé

Des 54 patients ayant reçu une ou deux homogreffes rénales, 40 ont présenté 46 complications digestives : 18 sont graves (ulcère gastro-duodéal, gastrite érosive, candidose œsophagienne, occlusion intestinale, ileus paralytique, hépatite) et 28 consistent en une altération de la biologie hépatique de durée variable et sans traduction clinique.

La relation entre le traitement immunosuppresseur et l'apparition des complications est fréquemment rencontrée. Les hémorragies digestives constituent une menace pour le transplanté. L'importance de la détection précoce de l'ulcère gastro-duodéal et son traitement par une chirurgie majeure sont soulignés. Dans cette série, le pronostic de l'hépatite apparaît favorable.

Des 12 décès enregistrés parmi la totalité des patients, 2 ont été causés par l'une des complications digestives.

Bibliographie

- (1) Aldrete JS, Sterling WA, Hathaway BM, Morgan JM, Diethelm AG : *Gastrointestinal and hepatic complications affecting patients with renal allografts*. Am. J. Surg. 129 : 115, 1975.
- (2) Blumberg BS, Sutnick AI, London WT, Millman I : *Australia antigen and hepatitis*. New Eng. J. Med. 283 : 349, 1970.
- (3) Blumenthal IS : *Digestive disease as a national problem. III. Social cost of peptic ulcer*. Gastroenterology 54 : 86, 1968.
- (4) Clavadetscher P, Sulser H, Linder E, Deyle P : *Zytomegalie-Ulkus im Coecum nach Nierentransplantation*. Dtsch. Med. Wschr. 99 : 1970, 1974.
- (5) Corrodi P, Binswanger U, Largiadèr F, Wegmann W, Zaruba K, Scheitlin W : *Erkrankungen nach Nierentransplantation*. Schweiz. Med. Wschr. 104 : 873, 1974.
- (6) Johnson WC, Nabseth DC : *Pancreatitis in renal transplantation*. An. Surg. 171 : 309, 1970.
- (7) Klatskin G, Kimberg DV : *Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitization in an anesthetist*. New Eng. J. Med. 280 : 515, 1969.
- (8) Lewicki AM, Saito S, Merrill JP : *Gastrointestinal bleeding in the renal transplant patient*. Radiology 102 : 533, 1972.
- (9) Max M, Menguy R : *Influence of adrenocorticotropin, cortisone, aspirin and phenylbutazone on the rate of exfoliation and the rate of renewal of gastric mucosal cells*. Gastroenterology 58 : 329, 1970.
- (10) Paronetto F, Popper H : *Lymphocyte stimulation induced by halothane in patients with hepatitis following exposure to halothane*. New Eng. J. Med. 283 : 277, 1970.
- (11) Penn, Brettschneider L, Simpson K, Martin A, Starzl TE : *Major colonic problems in human homotransplant recipients*. Arch. Surg. 100 : 61, 1970.
- (12) Penn I, Durst AL, Machado M, Halgrimson CG, Booth AS, Putmann CW, Groth CG, Starzl TE : *Acute pancreatitis and hyperamylasemia in renal homograft recipients*. Arch. Surg. 105 : 167, 1972.
- (13) Rhodes J : *Etiology of gastric ulcer*. Gastroenterology 63 : 171, 1972.
- (14) Simmons RL, Lopez C, Balfour H, Kalis J, Rattazzi LC, Najarian JS : *Cytomegalovirus : Clinical virological correlation in renal transplant recipients*. Ann. Surg. 180 : 623, 1974.
- (15) Sparberg M, Simon N, Del Greco F : *Intrahepatic cholestasis due to azathioprine*. Gastroenterology 57 : 439, 1969.
- (16) *The Tenth report of the human renal transplant registry*. JAMA 221 : 1495, 1972.

- (17) Torisu M, Yokoyama T, Anemiya H, Kohler PF, Schroter G, Martineau G, Penn I, Palmer W, Halgrimson CG, Putnam CW, Starzl TE : *Immunosuppression, liver injury, and hepatitis in renal, hepatic, and cardiac homografts recipients*. Ann. Surg. 174 : 620, 1971.
- (18) Turner GC, White GB : *S. H. antigen in haemodialysis-associated hepatitis*. Lancet II : 121, 1969.
- (19) Zazgornik J, Schmidt P, Kopsa H, Fil W, Deutsch F : *Intrahepatische Cholestase bei systemisierter Candida Albicans-Infektion nach Nierentransplantation*. Wien. Klin. Wschr. 86 : 459, 1974.

